

Klinični seminarji

Buergerjeva bolezen

Buerger's disease

Povzetek

Obliterantni tromboangiitis (Buergerjeva bolezen) je vnetna bolezen arterij neznane etiologije. Prizadene predvsem srednje in male arterije udov. Najbolj pogosto se pojavi pri mladih moških, ki nimajo znakov ateroskleroze in so brez dejavnikov tveganja zanjo razen hudega kajenja. Običajno zajame arterije distalno od a.popliteje, neredko pa tudi arterije zgornjih udov, distalno od a.brahialis. Pogost spremljajoč pojav je migratorni povrhnji flebitis. Diagnostika je velik izziv, saj je klinični potek podoben mnogim drugim vaskulitisom in nekaterim aterosklerotičnim zapletom.

Abstract

Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) is a peripheral vasoocclusive disease of unknown etiology. It occurs mainly in small and medium-sized arteries, usually of the distal lower extremities of young males who lack atherosclerosis and vascular risk factors, except for a heavy smoking habit. Thromboangiitis obliterans is frequently associated with phlebitis migrans and Raynaud's syndrome. The involvement of the upper extremities happens only occasionally. However, clinical definition and diagnosis are challenging as the clinical picture is often very similar to many other vasculitic or atherosclerotic disorders.

Uvod

Obliterantni trombangiitis ali Buergerjeva bolezen je vnetna bolezen malih in srednje velikih arterij. Najpogosteje prizadene segmente malih ven, arterij in živcev spodnjih ter zgornjih udov. Poteka v zagonih. Bolezen ni aterosklerotične narave in se pomembno razlikuje od ostalih vaskulitisov. Prvi je to zelo razvidno različnost v primerjavi z aterosklerozo opisal leta 1879 von Winiwarter (1). Bolezen je dobila ime po urologu Leu Buergerju (2), ki jo je še natančneje od Winiwarterja razmejil od ateroskleroze.

Epidemiološki podatki kažejo, da je bolezen bolj pogosta kot v Evropi ali v ZDA na srednjem in daljnem vzhodu (3), vendar so te razlike lahko posledica neenotnih diagnostičnih kriterijev (1,4,5). Epidemiološki podatki kažejo, da je prevalenca boleznih v ZDA okoli 12.6 na 100.000 bolnikov (3). V zahodni Evropi naj bi bila zelo nizka (med 0.5-5.6%), v Indiji naj bi bila med 45-63%, v Koreji in na Japonskem naj bi se gibala med 16-66%, v Izraelu pa je med prebivalci, ki izvirajo od Aškenazi prednikov, celo 80% (6,7). Prisotna je povečana prevalenca HLA-A9 in HLA-B5 pri bolnikih z obliterantnim trombangitisom (8).

Bolezen se običajno povezuje z mladimi moškimi, ki so strastni kadilci (1) in pri katerih se zgodaj v življenjskem obdobju (do 45 let) pojavi gangrena prstov na rokah ali nogah. Med laboratorijskimi izvidi praviloma ne najdemo zvišanih prametров vnetja (CRP v fizioloških mejah). Imunološki testi so prav tako v fizioloških mejah (9). Za bolezen naj bi bilo značilno, da se ne odziva na zdravljenje s steroidi. Toda različna poročila kažejo (10,11), da sta potek in klinična slika boleznih mnogo bolj raznoliki, kot

Nina Kobilica¹Rajko Kavalarič²Vojko Flis¹

¹ Oddelek za žilno kirurgijo Splošne bolnišnice Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Oddelek za patološko morfologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

je opisano v literaturi (1), kar samo še povečuje protislovja pri postavljanju diagnoze. Na primeru dveh bolnikov, ki sta bila sprejeta z diagnozo Buergerjeve bolezni, so prikazane osnovne značilnosti in protislovja pri postavljanju diagnoze Buergerjeve bolezni.

1. Primer

49 letni bolnik je zbolel pred osmimi leti. Je strasten kadilec, ki po lastni pripovedi dnevno pokadi dve škatli cigaret. Bolezen se je pričela z bolečinami v mirovanju v obeh golenih. Na desnem stopalu so se pojavljale tudi ishemične razjede na prstih. Hkrati z razjedami so se na hrbtišču stopala pojavljale spremembe kože, značilne za povrhnji flebitis. Imunološki testi so bili v fizioloških mejah. Prav tako ostale laboratorijske preiskave. Angiografsko so se v začetnem obdobju bolezni kazale segmentne zapore golenskih arterij. V obdobju akutnih zagonov bolezni je bil bolnik vedno hospitaliziran in zdravljen z znotrajvenskimi infuzijami prostaglandinov (iloprost). Ko se je bolezen slabšala, je bil zdravljen s kortikosteroidi. Kaditi ni prenehal. Pri zadnji hospitalizaciji se je pojavila gangrena prstov. Angiografska kontrola je pokazala popolno zaporo golenskih arterij. Zaradi hudih bolečin v mirovanju in nenadzorovanega širjenja gangrene je bila narejena podkolenska amputacija. Histološki pregled tkiva v odstranjeni nogi je na žilju pokazal spremembe, značilne za kasno obliko Buergerjeve bolezni.

2. Primer

24 letna pacientka je bila sprejeta zaradi ishemične razjede palca na stopalu. Razjeda je drsela v gangreno palca. Je kadilka in dnevno pokadi več kot dve škatli cigaret. Ob sprejemu je bila postavljena diagnoza Buergerjeve bolezni. V anamnezi je imela avtoimunski tiroiditis s hipertireozo. Dva meseca pred sprejemom so ji pričeli dajati Athyrazol 3x2 tableti (generično tiamazol). Njene težave so se pričele hitro po pričetku jemanja Athyrazola. Angiografija je pokazala segmentne zapore arterij pedalnega loka. V laboratorijskih izvidih je imela stalno osamljen dvig

titra ANA. Infuzije prostaglandinov akutnega zagona boleznijo niso ustavile. Dobivala je tudi kortikosteroide, a brez kliničnega učinka. Po amputaciji palca rana ni celila. Po prekinitvi dajanja Athyrazola so bolečine v mirovanju izginile, rana na stopalu pa je pričela celiti brez zapletov.

Razprava

Vzroki

Etiologija Buergerjeve bolezni ni znana. Bolezen se na klinični ravni povezuje s strastnim kajenjem (1, 4, 9) in gangreno distalnih delov okončin, vendar specifični patofiziološki mehanizmi še vedno niso pojasnjeni (12,13). Pojav tromboze, vnetja v žilni steni in povezava s kajenjem nakazujejo, da je bolezen povezana s poškodbo endotelijskih celic (12,13). Številne raziskave so osredinjene na raziskovanje morebitnih avtoimunskih procesov pri Buergerjevi bolezni (12,13,14,15). Na patomorfološki ravni opazujemo vaskulitis s tvorbo trombov, ki so bogato vnetno infiltrirani. Buergerjeva bolezen se od ostalih vaskulitisov razlikuje tudi po tem, da so imunološki testi praviloma negativni, čeprav lahko najdemo znake imunske aktivnosti v arterijski steni (12,13). Najbolj značilna patomorfološka sprememba je vnetje *laminae elasticae interna* arterije in istočasna infiltracija žilne stene s T limfociti. Lee in sodelavci (12) so v zgodnjih obdobjih bolezni našli v intimi in mediji arterijske stene infiltrate T limfocitov (CD4+, CD8+), subpopulacijo celic ubijalk in makrofage. Makrofagi igrajo pomembno vlogo pri prezentaciji antigenov ostalim celicam imunskega sistema. Prav tako je pri bolnikih z Buergerjevo boleznijo mogoče najti povišane vrednosti adhezijskih molekul ICAM-1 in



Slika 1. Stopalo bolnika z Buergerjevo boleznijo. Puščica označuje spremembe na koži, značilne za povrhnji flebitis pri bolnikih z Buergerjevo boleznijo.

Razpredelnica 1

Pet glavnih kriterijev Shionoye (5)

Kajenje v anamnezi

Starost ob nastopu bolezni manj kot 50 let

Zapore distalnih arterij goleni in/ali

Zapore distalnih arterij roke

Trombophlebitis migrans

Brez aterosklerotičnih sprememb

VCAM-1. Te molekule sodelujejo pri adheziji T limfocitov in monocitov na endotelijske celice.

Eichhorn s sodelavci (16) je pri bolnikih v aktivnem obdobju Buergerjeve bolezni našel močno povišane titre protiteles proti endotelijskim celicam, kar kaže, da pri imunskem odzivu sodelujejo tudi B limfociti. Vendar pa lahko vse opisane mehanizme odziva imunskega sistema najdemo tudi v zgodnjem obdobju razvoja ateroskleroze in imunskem arteriitisu (5, 17), kar razčlenjevanja specifičnih patofizioloških mehanizmov pri Buergerjevi bolezni nikakor ne olajšuje. Zanimivo je dejstvo, da so številni avtorji še do leta 1970 trdili, da Buergerjeva bolezen ni nič drugega kot prezgoden razvoj ateroskleroze pri nekaterih bolnikih (1).

Patohistološke spremembe

Patohistološke spremembe so odvisne od trajanja in razvoja bolezni. Najbolj značilne spremembe najdemo v akutnem obdobju bolezni. Te spremembe so specifične in se jasno ločijo od sprememb v sklopu začetne ateroskleroze in imunskega vaskulitisa (5, 18).

Notranja elastična plast je skoraj vedno ali nepoškodovana ali pa je le minimalno razpadla. Pri imunskem arteriitisu pa nasprotno najdemo znatno poškodbo oziroma razpad notranje elastične plasti. Zgodnji trombi je tipično

gostoceličen z infiltracijo limfocitov, fibroblastov. V kasni fazi se pojavijo večjederne celice velikanke. Nekroza žilne stene nikdar ni prisotna, saj je struktura stene, predvsem mišične plasti, dobro ohranjena. Kalcifikacij v steni ni: značilna je odsotnost ateromov in anevrizem. Obvezna prisotnost akutnega gostoceličnega tromba, ki popolnoma zapira svetlino žile, je potreben pogoj za diagnostiko prav tega bolezenskega procesa.

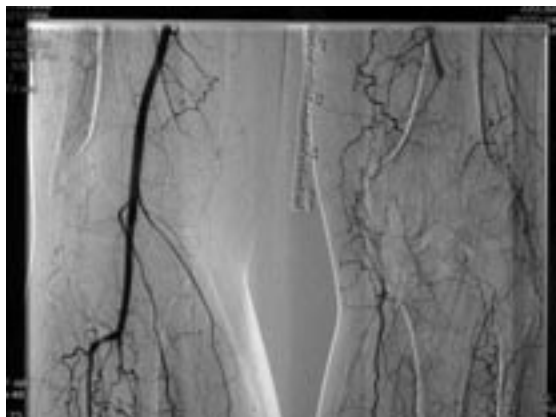
Za spremembe v zgodnjem obdobju bolezni so značilne infiltracije žilne stene z nevtrofilnimi granulociti, celo tvorbo mikroabscesov v gostoceličnem trombu, z obvezno ohranjeno strukturo žilne stene.

Subakutno spremembo predstavlja gost mononuklearni vnetni infiltrat (limfocitov in makrofagov) v žilni steni. Večjederne celice velikanke so v tej fazi vnetja različno goste.

Za kronično poškodbo žile pa je značilna znatna perivaskularna fibroza, ki lahko zajame tudi okoliške vene in živce. Prav tako so vidni znaki neenakomerno izražene rekanalizacije organiziranega tromba. Vnetnice v trombu so v tej fazi znatno razredčene (1, 19).

Klinična slika

Buergerjeva bolezen se značilno povezuje z moškimi kaudilci, starimi do 45 let (1, 6, 20). Zadnje raziskave kažejo



Slika 2. Arterijski angiogram levo poplitejsko arterijo pri bolniku z Buergerjevo boleznijo zamašena. Vidne so številne kolateralne arterije.



Slika 3. Golenske arterije pri bolniku z Buergerjevo boleznijo so bile obojestransko segmentalno prizadete, čeprav so bolezenske spremembe na levi strani mnogo bolj napredovale.

Razpredelnica 2. Kriteriji za postavitve diagnoze Buergerjeve bolezni po Guilmotu in Lasfarguesu (4).

Splošni kriteriji	Zapore distalnih arterij zgornjih in/ali spodnjih udov
	Starost ob nastopu bolezni manj kot 40 let
Glavni kriteriji	Strastno kajenje (najmanj pet let)
	Thrombophlebitis migrans
	Brez aterosklerotičnih sprememb
Stranski kriteriji	Moški spol
	Raynaudov sindrom
	Brez kolagenoz

blago naraščanje pogostnosti med ženskami (20), četudi ostaja prevalenca v ženski populaciji tudi med hudimi kadilkami nizka (10, 21).

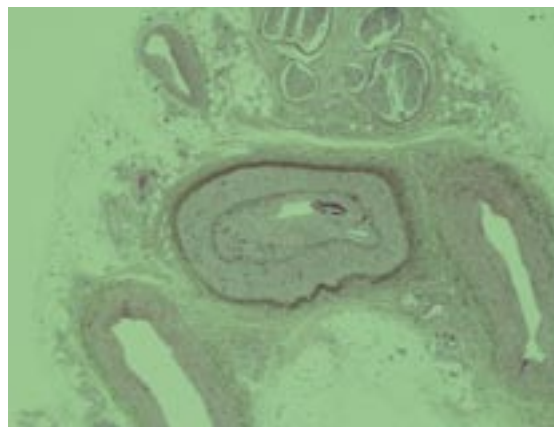
Bolezen se običajno prične z akutnimi spremembami majhnih, distalnih arterij ter ven s posledično ishemijo akralnih delov (1, 3, 4, 5, 9) in pogosto nekrozo konic prstov (bodisi roke ali noge). Ko bolezen napreduje, običajno zajame tudi druge arterije, vendar praviloma ne nad komolcem na rokah in ne nad kolenom na nogah (1, 3, 4, 5, 9). Redka poročila govorijo o sistemski prizadetosti žilja (ledvične, koronarne, pljučne arterije, ipd), vendar

je glede na neenotnost in pogosto nenatančnost pri rabi kliničnih kriterijev za postavitve diagnoze Buergerjeve bolezni o tem mogoče resno dvomiti (22). Klinični kriteriji za postavitve diagnoze so namreč raznoliki in se med posameznimi avtorji razlikujejo (glej razpredelnice).

V začetnem obdobju bolezni lahko imajo bolniki klavdikacijsko bolečino, a običajno samo takrat, ko so prizadete arterije spodnjih udov. Ko bolezen napreduje,



Slika 4. Levi pedalni lok je bil pri bolniku z Buergerjevo boleznijo popolnoma zaprt.



Slika 5. Značilna histološka slika arterij in ven bolnika z Buergerjevo boleznijo. Lamina elastica interna in medija sta intaktni. V svetlini arterije je vnetni tromb s posameznimi otočki rekanalizacije.

Razpredelnica 3. Kriteriji nemških avtorjev Diehma in Schaeferja (1)

Skupina	Znaki	Ocena
1	Kajenje več kot dve leti	1
	Brez dejavnikov tveganja za sladkorno bolezen, brez hiperlipoproteinemije, brez hipertoniije	1
	Starost pod 40 let	1
	Pojavljane bolezenskih znakov v zagonih	1
2	Klavdikacija ob začetku hoje	1
	Akralne bolečine v mirovanju	1
	Lokacija arterijskih zapor distalno od komolca in kolena	1
	Prizadetost zgornjih udov	2
	Trofični ulkusi/gangrena prstov	2
	Trombophlebitis migrans	3
Angiografski znaki		
3	Brez znakov ateroskleroze	1
	Segmentalna prizadetost arterij	1
	Značilne kolaterale	1
Značilna histologija		
	Specifične akutne spremembe ene vene	6
	Specifične akutne spremembe ene arterije	5
	Specifične subakutne spremembe ene vene	4
	Specifične subakutne spremembe ene arterije	3
	Značilne kronične spremembe ene vene	2
	Značilne kronične spremembe ene arterije	1
Diagnozo postavimo, kadar zbir presega 10		

se pojavi ishemična bolečina v mirovanju, kasneje ishemična razjeda na prstih in še kasneje gangrena prstov. Če bolezen prizadene zgornje ude, jo pogosto zamenjajo z Raynaudovim sindromom ali boleznijo (23). V skupini bolnikov, o kateri poroča Shionoya (5), je 16% bolnikov imelo prizadeta dva uda, 41% tri in 43% vse ude. Ostali avtorji o taki vezani prizadetosti udov ne poročajo (1, 4, 9). Pogosto je v začetku bolezni namreč prizadet samo en ud. Povrhnji flebitis naj bi bil prisoten pri 40% bolnikov in je lahko migratoren (20). Mnogokrat ne poteka sinhrono z zagoni ishemičnih znakov (24). Raynaudov fenomen naj bi bil prisoten pri 40% bolnikov, ki imajo prizadete zgornje ude (9, 20).

Specifičnih laboratorijskih testov, ki bi pomagali pri postavitvi diagnoze Buergerjeve bolezni, ni. Zaradi razmejnitve od ostalih vaskulitisev je potrebno poleg osnovnih laboratorijskih izvidov opraviti tudi pregled ravni označevalcev akutnega obdobja vnetja (C-reaktivni protein), osnovne revmatološke teste ter revmatološke imunske preiskave (ANA; ANCA; nDNK, antikardiolipin G, antikardiolipin M, antiCCP, ipd). Izključiti je potrebno CREST sindrom in sklerodermijo (9).

Zaradi pojava ishemičnih razjed in gangrene prstov je potrebno izključiti morebiten izvor embolov v srcu, kar lahko v začetnem obdobju preiskav opravimo tudi z ultrazvokom.

Angiografsko iščemo prizadetost (zapore) majhnih ter srednjih arterij roke ali noge. Pogosto so prizadete digitalne arterije, palmarni in plantarni lok, na nogah vse golenske arterije, na rokah pa a. radialis ali a. ulnaris. Angiografsko je bolezen na rokah praviloma omejena na arterijsko povirje distalno od razcepišča a. brachialis in na nogah distalno od razcepišča a. popliteje. Arteriografske spremembe niso patognomonične. Podobne je mogoče

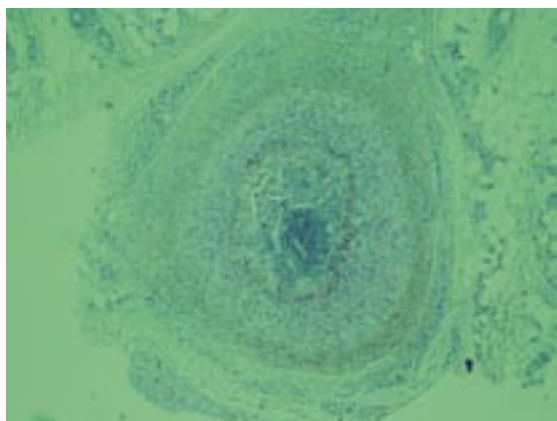
najti pri sistemskem lupusu, sklerodermiji, CREST sindromu, revmatoidnih vaskulitiseh, boleznih vezivnega tkiva in antifosfolipidnem sindromu.

Diagnostični kriteriji

Različni avtorji so postavljali različne kriterije za postavitve diagnoze Buergerjeve bolezni (1, 4, 5, 24). Diehm in Schaefer zahtevata ocenjevanje kliničnih, angiografskih in histoloških znakov po posebni lestvici in zbirna ocena bolnika izključi ali uvrsti v diagnostični razred (glej razpredelnico 3-(1)). Guilmo in Lasfargues (4) sta postavila splošne, glavne in stranske kriterije (razpredelnica 2). Najbolj pogosto se citirajo kriteriji Shionoye (5) (razpredelnica 1), ki za postavitev diagnoze zahtevajo kajenje v anamnezi, začetek bolezni pred petdesetim letom, zaporo golenskih arterij distalno od razcepišča a. popliteje, sinhrono prizadetost vsaj enega zgornjega uda ali pojavljanje migratornega flebitisa in odsotnost znakov ateroskleroze ali celo odsotnost pomembnih dejavnikov tveganja za aterosklerozo. Prisotnost sladkorne bolezni je izključujoči kriterij za postavitev diagnoze Buergerjeve bolezni. Večina klinikov sodi (4, 9, 24), da je potrebno dodatno absolutno izključiti avtoimunske bolezni, kolagenoze, hiperkoagulacijska stanja in morebitne embolizacije iz proksimalnih delov arterijskega vejevja ali srca. Biopsija je redko nujna, razen pri nepojasnjenih primerih bolnikov, starejših od 45 let (9).

Zdravljenje

Edini dokazano učinkovit pristop k ustavitvi napredovanja bolezenskega procesa pri Buergerjevi bolezni je absolutno prenehanje s kajenjem. Tudi enasama pokajena cigareta dnevno ali tedensko vzdržuje bolezenski proces aktiven. Enako velja za žvečenje tobaka ali rabo nikotinskih nadomestkov (tablet, obližev) (1, 9, 20, 21).



Slika 6. Povečana histološka slika arterije pri bolniku z Buergerjevo boleznijo. Svetlina arterije je v celoti napolnjena z vnetnim trombotom, v katerem so številne vnetne celice.



Slika 7 - 2. primer. Ishemična razjeda na palcu bolnice iz drugega primera.

Intravenska aplikacija prostaglandinov (iloprost) lahko bolnikom pomaga prebroditi obdobja akutnih zagonov bolezni, a le, če bolniki prenehajo s kajenjem (25). Dolgoročno pa ne vpliva na razvoj bolezni. Bolezen se praviloma ne odzove na zdravljenje z imunosupresijskimi zdravili ali kortikosteroidi, četudi se pojavljajo poročila o posameznih primerih, kjer se je bolezenska aktivnost začasno ustavila ob uporabi kortikosteroidov (10).

Poročila o rabi litične terapije pri Buergerjevi bolezni so redka (26) in jih je zaradi majhnega števila zdravljenih bolnikov težko ocenjevati.

Kirurško rekonstrukcijsko zdravljenje zaradi narave prizadetosti arterij običajno ni možno. Kirurški posegi so praviloma omejeni na amputacije. Če prehodnost golenjskih arterij dopušča, se v redkih primerih lahko opravi avtovenski distalni obvod. Sasajima in sodelavci poročajo (27) o primarni petletni prehodnosti takih obvodov v višini 62% pri bolnikih, ki so prenehali s kajenjem in

35% pri tistih, ki niso. Vloga simpatektomije pri bolnikih z Buergerjevo boleznijo je dvomljiva. V akutnem obdobju bolezni lahko električna stimulacija hrbtenjače pomaga pri celjenju ishemičnih razjed (28).

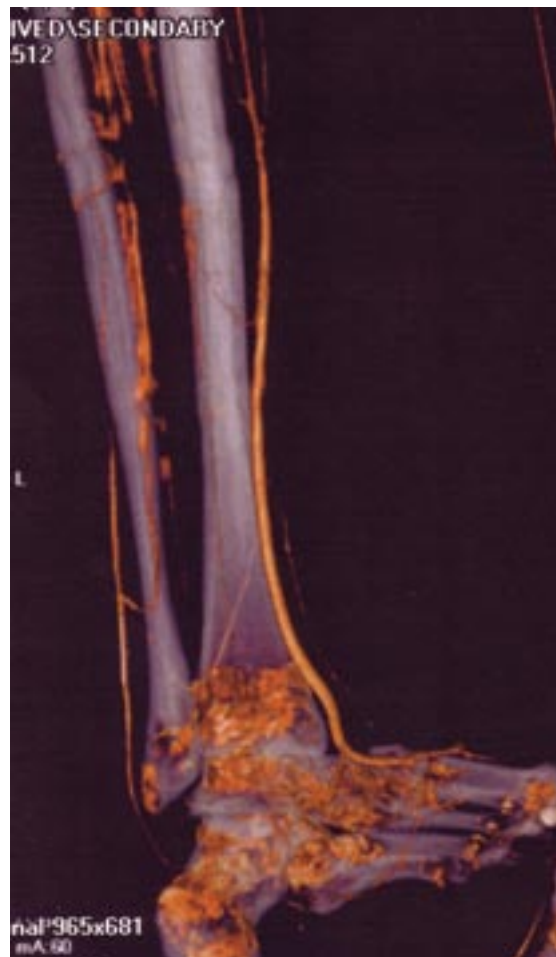
Bolnika

Bolnik iz prvega primera je izpolnjeval vse klinične kriterije, ne glede na avtorja, za postavitve diagnoze Buergerjeve bolezni. Bolnica iz drugega primera pa je zgolj navidezno sodila v skupino bolnikov z Buergerjevo boleznijo. Pacientka je bila sicer kadilka, a pri mladih ženskah je Buergerjeva bolezen redka (10). Laboratorijski izvidi so nakazovali, da je vaskulitis morda avtoimunskega izvora, toda jasnega odgovora ni bilo lahko najti. Pri avtoimunskem tiroiditisu takega vaskulitisa, kot je bil videti pri pacientki, ni (29).

Laboratorijski izvidi so izključevali tudi vse ostale vaskulitise. Pač pa je bil zanimiv stalen osamljen dvig ANA,



Slika 8 - 2.prim. Digitalna subtrakcijska angiografija stopalnih arterij pri bolnici iz drugega primera kaže popolno odsotnost pedalnega loka.



Slika 9 - 2.prim. 3D CT angiografija pri bolnici iz drugega primera kaže tudi segmentalno prizadetost golenjskih arterij.

ki je nakazoval, da bi lahko šlo za sistemski lupus (SLE). Vendar po kriterijih za postavitev klasične diagnoze SLE tudi te ni bilo mogoče postaviti, saj morajo od 11 kriterijev za postavitev diagnoze SLE biti izpolnjeni vsaj 4 (30). Pacientka iz drugega primera jih ni izpolnjevala. Toda ali kljub vsemu ne bi bilo mogoče, da bi bil SLE (druge bolezni revmatskega kroga so bile izključene)? Videti je da, saj številna poročila nakazujejo, da je mogoče opazovati dvig titra ANA mnogo pred pojavom klasičnih kliničnih znakov SLE, še posebej pri SLE, ki ga povzročajo zdravila (*drug induced SLE*-(31,32)). Pacientka iz drugega primera

je izpolnjevala po izključitvenem postopku klinične in laboratorijske kriterije za SLE, povzročen z zdravili (***drug induced SLE***). Če skušamo to povezati z avtoimunskim tiroiditisom, pridemo do pomembne ugotovitve (32): njene težave s prstom na nogi so se pričele, ko je pričela dobivati tiamazol. Za to zdravilo je naveden kot tretji najpogostejši in zelo resen stranski učinek prav vaskulitis (32). Ko smo pacientki zdravilo ukinili, se je klinična slika stopala bistveno popravila in rana po amputaciji palca je pričela celiti brez zapletov.

Literatura:

1. Diehm C, Schaefer M. *Das Buerger-Syndrom*. Springer Verlag, Berlin 1993.
2. Buerger L. *Thrombo-angiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene*. *Am J Med Sci* 1908;136:567-80.
3. Lie JT. *Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) revisited*. *Pathol Annu* 1988;23:257-91.
4. Guilmot JL, Lasfargues G. *Maladie de Buerger ou thrombo-angeite obliterante*. *La revue du Praticien* 1988;38:349-356.
5. Ohta T, Shionoya S. *Fate of the ischaemic limb in Buerger's disease*. *Br J Surg* 1988;75:259-262.
6. Cachovan M. *Epidemiologie und geographisches Verteilungsmuster der Thromboangiitis obliterans*. In: Hedrich H eds. *Thromboangiitis Obliterans Morbus Winiwarter-Buerger*. Stuttgart, Germany: Georg Thieme. 1988:31-6.
7. Ishikawa K eds. *Annual report of the Buerger's disease research committee of Ministry of Health and Welfare of Japan*, Tokyo, Japan: Ministry of health and Welfare, 1976:3-15,86-97.
8. Simić L, Pimat L. *Immunological aspect of smoking in patients with trombangitis obliterans*. *Vasa* 14(4):349-52,1985.
9. Olin JW. *Thromboangiitis obliterans*. *N Eng J Med* 2000;343:864-869.
10. Matsuhita M, Kuzuyama A, Kobayashi M et al. *Buerger's disease in a 19 years-old woman*. *J Vasc Surg* 2003;38:175-9.
11. Naito TA, Minamino T, Nagai T, Komuro I. *Steroid-responsive thromboangiitis obliterans*. *Lancet* 2004;364:1098.
12. Lee T, Seo JW, Sumpio BE, Kim SJ. *Immunobiologic analysis of arterial tissue in Buerger's disease*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:451-457.
13. Kurata A, Machinami R, Schulz A, Fukuyama M, Franke FF. *Different immunophenotypes in Buerger's disease*. *Pathology International* 2003;53:608-615.
14. Spittell JA. *Trombangitis Obliterans-an autoimmune disorder*. *N Eng J Med* 308(19):1157-1158, 1983.
15.) Adar R, Papa MZ, Halpern Z, et al. *Cellular sensitivity to collagen in trombangitis obliterans*. *N Eng J Med* 308(19):1113-1116,1983.
16. Eichhorn J, Sima D, Lindschau C et al. *Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans*. *Am J Med Sci* 1998;315:17-23.
17. Hansson GK. *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
18. Mills JL, Taylor LM Jr, Porter JM. *Buerger's disease in the modern area*. *Am J Surg* 154:123-129,1987.
19. Lie JT. *Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes*. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:269-92.
20. Olin JW, Young JR, Graor RA et al. *The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans*. *Circulation* 1990;82;Suppl IV:3-8.
21. Lau H, Cheng SWK. *Buerger's disease in Hong Kong: a review of 89 cases*. *Aust N Z J Surg* 1997;67:264-9.
22. Michail PO, Filis KA, Delladetsima JK et al. *Thromboangiitis obliterans in visceral vessels confirmed by angiographic and histological findings*. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:445-8.
23. Flis V. *Raynaudov fenomen? Primer 38 letnega moškega z akutno ishemijo zgornjega uda*. *Medicinski mesečnik* 2005;1:št. 3:10-13.
24. Papa MZ, Adar R. *A critical look at thromboangiitis obliterans*. *Vasc Surg* 1992;5:1-18.
25. Fiessinger JN, Schafer M. *Trial of iloprost versus aspirin treatment of thromboangiitis obliterans: the TAO study*. *Lancet* 1990;335:555-7.
26. Kubota Y, Kichikawa K, Uchida H et al. *Superselective urokinase infusion therapy for dorsalis pedis artery occlusion in Buerger's disease*. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:380-2.
27. Sasajima T, Kubo Y, Inaba M et al. *Role of infrainguinal bypass in Buerger's disease: an eighteen-year experience*. *J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:186-92.
28. Swigris JJ, Olin JW, Mekhail NA. *Implantable spinal cord stimulator to treat the ischemic manifestations of thromboangiitis obliterans*. *J Vasc Surg* 1999;29:928-35.
29. Dayan MC, Daniels GH. *Chronic autoimmune thyroiditis*. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
30. Mills JA. *Systemic lupus erythematosus*. *N Eng J Med* 1994;330:1871-1879.
31. Arbuckle MR, McClain M, Rubertone MV et al. *Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med* 2003;349:1-526-33.
32. Cooper SD. *Antithyroid drugs*. *N Engl J Med* 2005;905-917.